UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 31

LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 décembre 1947

par

Pierre GIUDICELLI

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.

Né à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône), le 1er octobre 1922.

Examinateurs de la Thèse	MM. DE GRAILLY, professeur	*Président*
	FONTAN, professeur	*Juges.*
	BROUSTET, agrégé	
	LAUMONNIER, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly, 6

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0062

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 31

LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 décembre 1947

par

Pierre GIUDICELLI

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.

Né à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône), le 1er octobre 1922.

Examinateurs de la Thèse	MM. DE GRAILLY, professeur	*Président*
	FONTAN, professeur	*Juges.*
	BROUSTET, agrégé	
	LAUMONNIER, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly, 6

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie); GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique); — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N...	Obstétrique	N...
Physiologie	N...	id.	MAHON.
Médecine générale	BROUSTET.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	SARIC.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DUBARRY.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	F.-J. TRAISSAC	Histologie	MAYER.
id.	BERGOUIGNAN.	Physique médicale	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Chirurgie générale	MASSÉ.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	MAGENDIE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	POUYANNE.	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	LAUMONIER.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	CHAVANNAZ.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
Chimie biologique	TAYEAU.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	N...	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	N...
Ophtalmologie	N...	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Chimie minérale	N...	Electroradiologie	CAILLON.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK

A MA MERE ET A MON PERE

A MA GRAND-MERE

A MON FRERE

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Docteur LÉGER

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et guidé de ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur.
Croix de guerre.

A Monsieur le Médecin en Chef de 2e classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education physique.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

AUX MEMBRES DE MON JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux),
Officier de l'Instruction publique,
Croix des Services militaires volontaires.

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.
Reconnaissance et hommage.

LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE

DANS LE TRAITEMENT

DE LA MALADIE DE BASEDOW

AVANT-PROPOS

Parmi les grandes découvertes thérapeutiques qui ont été faites pendant cette guerre, les antithyroïdiens de synthèse viennent en bonne place. Un très grand nombre de travaux ont paru à leur sujet : sur la thiourée et ses dérivés immédiats dans les pays anglo-saxons, sur l'aminothiazol en France.

Nous n avons nullement la prétention de faire une synthèse de ces études, d'ailleurs souvent difficiles à se procurer, en particulier celles qui ont paru à l'étranger entre 1941 et 1944. Encore moins voulons-nous essayer d'établir des statistiques personnelles, qui paraîtraient singulièrement disproportionnées avec telles recherches américaines portant sur des milliers de cas.

M. le Docteur Léger ayant eu l'obligeance d'attirer notre attention sur l'efficacité de ces nouveaux produits dans treize cas de maladie de Basedow, nous avons simplement essayé d'en tirer quelques enseignements utiles en thérapeutique courante.

Par ailleurs, sans prendre parti personnellement, nous nous sommes efforcé d'exposer brièvement ce que l'on peut retenir

de pratiquement intéressant des nouvelles conceptions du fonctionnement thyroïdien et de la pathogénie du goitre exophtalmique, nouvelles conceptions acquises, en grande partie, au cours de l'étude des antithyroïdiens de synthèse.

Nous nous excusons auprès de nos Maîtres de ce que ce travail peut avoir de sommaire, compte tenu de l'ampleur du sujet. Mais, à peine commencée, notre étude a été interrompue par notre séjour en Extrême-Orient, et, à peine reprise, il nous a fallu la terminer plus rapidement que nous ne l'aurions souhaité.

NOTIONS GENERALES

Dès leur découverte, les antithyroïdiens de synthèse (A.D.S.) ont été ainsi nommés en raison de leur propriété remarquable de détruire ou d'inhiber le produit endocrine de la sécrétion thyroïdienne. Ils ont un intérêt :

— thérapeutique des états d'hyperthyroïdie, et en particulier de la maladie de Basedow. On crut même, à un certain moment, qu'ils allaient remplacer la classique trilogie antibasedowienne (iode, rayons X, chirurgie);

— biologique, car les recherches entreprises à leur sujet permirent de mieux préciser certains chapitres encore obscurs de la physiologie thyroïdienne;

— doctrinal, enfin, car c'est la première « chimiothérapie antihormonale ».

I. — *Historique de la découverte.*

Ils furent découverts par des voies différentes dans les pays anglo-saxons et en France.

— *Dans les pays anglo-saxons :* En 1928, Chesney, poursuivant des travaux sur la syphilis expérimentale du lapin, nourrissait ses animaux de choux. Il s'aperçut que chez ces rongeurs se développait un goitre. Il attribua cette action goitrigène aux cyanures, méthyl et sulfocyanures contenus dans les choux, d'autant plus facilement que Fouger et Potter avaient signalé des goitres aigus chez les malades hypertendus traités par les rhodanates (ou sulfocyanates).

Plus tard, Blum devait montrer qu'il existait un rapport étroit entre l'aspect de ce goitre des choux et l'hyperplasie thyroïdienne caractérisée par la carence en iode.

La question fut reprise dans toute son ampleur au début de la guerre. Non seulement le chou se montra goitrigène, mais aussi le soja, les navets, pois, lentilles et les semences de Brassica. L analyse chimique, doublant l'expérimentation animale, montra que les substances à incriminer étaient la thiourée, corps chimique isolé depuis 1869, et les dérivés de celle-ci.

En même temps, C. G. Mackensie, J. B. Mackensie et Mac Collum, étudiant sur l'animal les sulfamides, s'apercevaient que certains de ces produits, en particulier la sulfaguanidine, avaient un pouvoir goitrigène.

En 1943 paraissent les travaux fondamentaux de Astwood, qui étudie cliniquement et chimiquement la thiourée et 106 de ses dérivés. C'est le point de départ d'une série de recherches, poursuivies tant en Angleterre qu'aux Etats-Unis; et rapidement l'attention des chercheurs se fixe sur le 2-thio-6-oxy-Pyrimidine, le thiouracil, et sur un de ses dérivés immédiats, le méthyl-thiouracil.

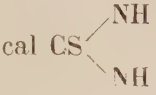
— En France, pendant ce temps, du fait de la guerre, les chercheurs étaient mal renseignés sur ces importantes découvertes. Le hasard allait leur permettre de découvrir un antithyroïdien de synthèse, l'aminothiazol. En 1943, le Docteur Jeantet, chargé de la surveillance médicale des Usines Rhône-Poulenc, de Lyon, eut son attention attirée par l'apparition d'un nombre insolite de goitres chez les ouvriers travaillant à l'extraction de l'aminothiazol, produit utilisé en grande quantité dans l'industrie pour la préparation du sulfathiazol. Aucun d'entre eux ne se plaignait de troubles fonctionnels quelconques; le métabolisme basal était diminué légèrement. Par contre, un sujet vit ses troubles disparaître et son état général s'améliorer après trois mois de travail.

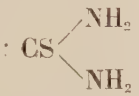
Un programme d'expériences de contrôle chez l'animal et d'essais cliniques chez les hyperthyroïdiens fut mis en œuvre,

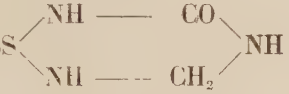
et, en novembre 1944, Marcel Perrault faisait, sur les premiers résultats de ses recherches, une communication à la Société médicale des hôpitaux de Paris.

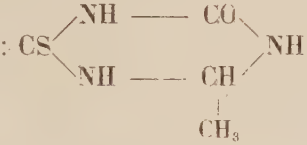
Notons que l'aminothiazol était un des 106 dérivés isolés par Astwood.

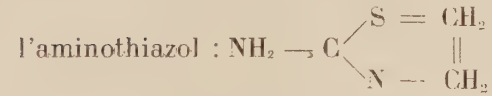
II. — ***Nature chimique des antithyroïdiens de synthèse.***

Ils sont caractérisés par la présence, plus ou moins dissimulée dans la molécule du radical 

ainsi la thiourée : 

le thiouracil : 

le méthyl-thiouracil : 

l'aminothiazol : 

De même, les très nombreux dérivés, comme la di-éthyl-thiourée, l'allyl-thiourée ou thiosinamine, la phénylthiourée, l'acide thio-2-barbiturique, l'aminothiazol.

III. — ***Résultats principaux de l'expérimentation animale.***

L'animal de choix est le rat, mais les mêmes phénomènes se retrouvent chez le lapin (Astwood), le poulet (Larson et Keating), le singe (Eagle et Aranow).

A. — Etude physiologique.

Sur le rat. — Les A. D. S. produisent des modifications portant surtout :

— sur la glande thyroïde;
— sur le métabolisme basal.

La *glande thyroïde* après administration d'A. D. S., subit d'importantes modifications de son poids et de son volume

— Première phase : se traduit par une augmentation de volume de la glande thyroïde (congestion, œdème).

— Deuxième phase : du cinquième au quinzième jour, on note une chute de poids de la glande.

— Troisième phase : du quinzième au trentième jour, la glande est nettement hypertrophiée. Finalement, son poids, par rapport à son volume, est multiplié par 2 avec l'aminothiazol, par 3 avec la thiourée, par 5 avec la thiosinamine.

Le *métabolisme basal* est constamment abaissé de façon importante.

Sur les têtards. — Bovet, Bablet et Fournel montrent que les têtards élevés dans une solution de phénylthiourée à 1 p. 1.000 gardent un aspect juvénile et sont totalement dépigmentés.

B. — Etude histologique.

Prenons comme exemple les remarquables travaux de Perrault et Bovet, dont nous allons résumer l'essentiel.

Effet d'une dose unique de 50 % toxique d'aminothiazol.

— Stade 1 : après quarante-huit heures, phénomènes d'*œdème congestif*. Congestion de la glande et, en certains points, œdème hémorragique. Dans les vésicules, la colloïde est absente ou peu abondante, vacuolisée, modifiée dans ses activités tinctoriales.

Les cellules de revêtement desquament abondamment avec de nombreux noyaux pycnotiques.

— Stade 2 : du cinquième au dixième jour, aspect de

nécrose. La pycnose et la desquamation sont maxima. La colloïde est très raréfiée ou absente.

— Stade 3 : Vers le dixième jour, aspect de *restauration épithéliale;* les cellules bordantes commencent à se restaurer, mais restent très allongées, rappelant l'aspect des acini salivaires. Puis la colloïde se reforme, et vers le vingt-sixième jour l'aspect est quasi normal, sauf quelques zones d'aspect « salivaire » et de nécrose.

Donc : congestion et hyperplasie, nécrose, disparition de la colloïde.

La nécrose mise à part, cela plaide en faveur d'une hyperactivité et rappelle la maladie de Basedow, à quelques nuances près.

Répétition des doses subtoxiques.

Effet morphologique identique, mais plus accentué. La répétition des doses n'entrave pas la restauration épithéliale, mais la colloïde reste toujours absente, tandis que l'aspect dégénératif reste localisé à quelques zones.

Les autres organes.

Ne présentent aucune réaction notable, sauf l'hypophyse qui est légèrement congestive.

ESSAI D'EXPLICATION DE L'ACTION DES A. D. S.

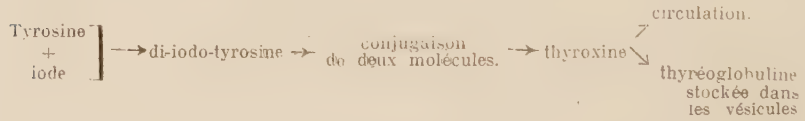
Nous diviserons cette étude en trois parties :

— Notions utiles sur la physiologie thyroïdienne;
— Conceptions nouvelles de la maladie de Basedow;
— Hypothèses sur le mécanisme d'action des A. D. S.

I. — *Notions utiles sur la physiologie thyroïdienne.*

On écrit que la physiologie thyroïdienne est dominée par un fait majeur : la glande thyroïde préside au métabolisme de l'iode. Il est vrai que cette glande contient la moitié de l'iode de l'organisme. Mais, plus exactement, la thyroïde est la glande maîtresse des régulations thyroxinémiques. En fait, si le corps thyroïde capte l'iode, c'est pour fabriquer de la thyroxine et la stocker.

La fabrication de la thyroxine se fait selon le schéma suivant :



Premièrement : l'iode se combine à la tyrosine, acide aminé contenu dans la glande et donne de la di-iodo-tyrosine.

Deuxièmement : deux molécules de di-iodo-tyrosine se conjuguent et donnent une molécule de thyroxine. Cette thyroxine est, soit déversée dans l'organisme, soit stockée.

Elle est stockée sous forme de thyréoglobuline, qui contient 80 % de di-iodo-tyrosine et 20 % de thyroxine. Cette thyréoglobuline, c'est elle qui forme la colloïde vésiculaire, si abondante dans l'involution du goître basedowien par l'iode.

Régulation de la thyroxinémie.

La *régulation hormonale autonome* de la thyroxinémie est la fonction par laquelle la glande pallie toute diminution de la thyroxine circulante par une sécrétion augmentée et inversement.

A côté de cette régulation existe la *régulation neuro-hypophysaire*.

Toute baisse de la thyroxinémie, toute hypothyroxinémie, va donner l'éveil à une sécrétion exagérée de *thyréo-stimuline* hypophysaire. L'effet de celle-ci est un hyperfonctionnement compensateur de la thyroïde avec grosse excrétion, mise au travail de toutes les cellules, donc congestion et hyperplasie de la glande thyroïde.

Concurremment à l'hypophyse semble agir un centre di-encéphalique exophtalmiant dont la réaction à l'hypothyroxinémie serait une augmentation de l'exophtalmie, ce résultat étant peut-être obtenu par l'intermédiaire du relais hypophysaire.

Causes habituelles de l'hypothyroxinémie.

Consommation excessive, par besoin accru de thyroxine : traumatisme, intervention chirurgicale, surmenage, choc émotif, maladies infectieuses, intoxications.

Neutralisation de la thyroxine par des substances antagonistes : c'est surtout la folliculine, et chaque fois que l'on a hyperfolliculinie, on a hypothyroxinémie (puberté, grossesse, ménopause).

Carence du matériel de synthèse de la thyroxine : C'est la carence en iode, fréquente en certaines régions. La carence en tyrosine n'existe pas en pratique. Pour Dautrebande, cette carence en iode est capitale dans la genèse de la maladie de Basedow comme dans celle du goitre simple. S'appuyant sur des statistiques américaines, il affirme que les Basedow sont plus fréquemment rencontrés dans les régions où la carence iodée alimentaire est la plus marquée. De ces faits il n'hésite

pas à conclure à des rapports étroits entre le goitre simple et le Basedow.

Perturbations fonctionnelles de la cellule thyroïdienne par destruction chirurgicale ou radiothérapique. C'est le cas des A. D. S., comme nous le verrons plus loin.

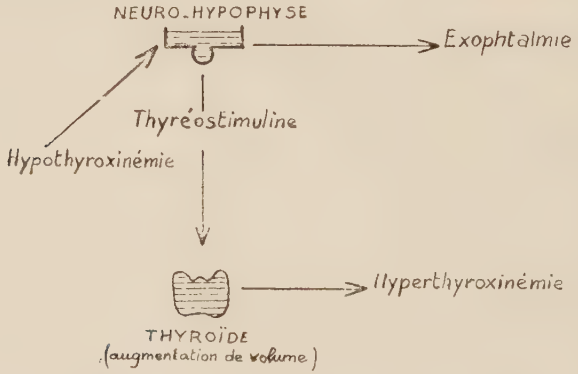
II. — ***Conceptions nouvelles de la maladie de Basedow.***

Il faut entendre par maladie de Basedow : « Un goitre spécial par son caractère vasculaire et chantant, s'accompagnant d'une exophtalmie particulière, sans mydriase, et d'un syndrome d'hyperthyréose essentiellement marqué par de la tachycardie et des troubles cardiaques, le tremblement, l'amaigrissement et l'élévation franche du M. B. Le cholestérol est généralement abaissé.

Pour Perrault, il y a association, dans la maladie de Basedow :

— d'un syndrome toxique d'hyperthyréose;
— de signes d'ordre neuro-hypophysaire (exophtalmie, goitre cliniquement et histologiquement spécial).

Une hypothèse récente admet que le syndrome basedowien est consécutif à une hypothyroxinémie hypercompensée par un système neuro-hypophysaire en état d'hypertonie excessive. Le schéma est le suivant :



Une cause quelconque (émotion, maladie) crée une hypothyroxinémie passagère. Le système neuro-hypophysaire réa-

git en envoyant une décharge de thyréo-stimuline qui, normalement, devrait être juste suffisante pour ramener la thyroxinémie à la normale. En fait, ce système est en état d'hypertonie, le stimulus hypophysaire est exagéré, et la sécrétion de thyroxine remonte au-dessus de la normale, taux auquel elle va se stabiliser. Toutes les causes persistant, une nouvelle crise d'hypothyroxinémie est susceptible de donner, par un mécanisme identique, une nouvelle aggravation du syndrome basedowien.

III. — ***Hypothèse sur le mécanisme d'action des A. D. S.***

Trois propositions sont fondamentales :

— les A. D. S. entraînent une perte d'affinité de l'organisme pour l'iode;

— les A. D. S. empêchent dans la glande thyroïde la synthèse de la thyroxine;

— les A. D. S. entraînent une hypothyroxinémie.

1° Les A. D. S. entraînent une perte d'affinité de l'organisme pour l'iode.

Cela est démontré par les expériences suivantes :

— En administrant de la thiourée ou du thiouracil au rat, l'iode du tissu thyroïdien disparaît en cinq jours environ. Si l'on suspend les A. D. S., l'iode est à nouveau stocké.

— En même temps, il y a excrétion exagérée d'iode. En effet, le rat thiouracilé ne retient plus que 10 % de l'iode ingéré. Un sujet de Rawson excrétait 13 % d'iode avant le traitement et 100 % après.

Cela est d'autant plus remarquable que le basedowien a une grosse affinité pour l'iode, puisqu'on arrive à lui faire ingérer des doses atteignant 100 fois les besoins normaux de l'organisme. Il en résulte, chez le malade ainsi traité, un énorme stockage d'iode, accumulé sous forme de colloïde abondante. C'est *l'involution colloïde*, caractérisée par l'abondance de cette forme de mise en réserve de la thyroxine

qu'est la thyréoglobuline, aspect caractérisant une diminution de la sécrétion thyroïdienne.

Au contraire, l'étude histologique nous montre une image diamétralement opposée de diminution, voire de disparition de la colloïde vésiculaire chez le sujet thiouracilé, avec hyperplasie parenchymateuse.

Involution colloïde

Sujet normal

Sujet thiouracilé

2° Les A. D. S. empêchent dans la glande thyroïde la synthèse de la thyroxine.

Ils interviendraient pour empêcher la fixation de l'iode sur la tyrosine, soit pour empêcher la réunion des deux molécules de di-iodo-tyrosine, la première hypothèse étant la plus vraisemblable pour certains auteurs.

L'inhibition de cette synthèse est clairement affirmée par les expériences suivantes :

— Franklin, Chaïkoff et Leiner mettent de l'iode radio-actif en présence de tissus thyroïdiens normaux : ils retrouvent une bonne partie de cet iode combiné à la tyrosine pour former une quantité normale de di-iodo-tyrosine et, un peu plus tard, de thyroxine. Même expérience avec des tissus thiouracilés : ils voient que d'une part une grande partie de l'iode reste telle quelle, sans entrer en combinaison, que d'autre part la quantité de di-iodo-tyrosine et de thyroxine formée est très réduite.

— De même, F. Joliot-Curie, Courrier et collaborateurs, administrant de l'iode radio-actif à des rats aminothiazolés constatent que l'iode pénètre bien dans la glande thyroïde.

mais qu'une infime fraction de cet iode entre dans la formation de la di-iodo-tyrosine ou de la thyroxine.

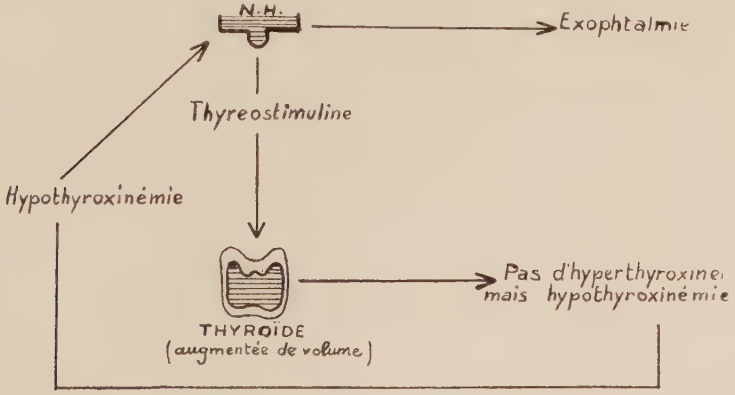
Pour entrer plus profondément dans ce mécanisme d'inhibition, il semble qu'il faille faire appel à des phénomènes d'oxydo-réduction, phénomènes inhibés précisément par les A. D. S., car l'iode et la tyrosine ne s'assembleraient que grâce à un processus d'oxydo-réduction. Cette hypothèse prend une certaine valeur si l'on note que, récemment, Dempsey et Chopat ont démontré que la thiourée et le thiouracil ont une action inhibitrice sur les peroxydases, expérimentalement.

3° Les A. D. S. entraînent une hypothyroxinémie.

Elle était prévisible, puisqu'ils empêchent la formation de la thyroxine. Elle est mesurable, puisque l'iodémie organique, qui est de l'ordre de 15 à 20 gamma chez le sujet normal, de l'ordre de 35 gamma chez les sujets mis au Lugol, tombe, chez le sujet thiouracilé, à 10 gamma et même moins. Or on sait que les courbes de l'iodémie organique et de la thyroxinémie sont parallèles.

Conséquences.

— Créant une hypothyroxinémie, ils entraînent une exagération de la thyréo-stimuline, d'où, comme nous l'avons vu :



exophtalmie plus marquée, encore que cette règle souffre bien des exceptions; augmentation de volume du goitre, mais qui ne se traduira pas par une hyperthyroxinémie compensatrice, car la sécrétion de thyroxine est entravée.

— Ils peuvent entraîner des *crises thyréoprives* ou d'épuisement glandulaire (Mahaux).

Cette crise, caractérisée par agitation anxieuse, anorexie, diarrhée, accentuation du tremblement et de la tachycardie, c'est la crise qui se voit après la thyroïdectomie, c'est la C. P. T., c'est celle qui succède à certaines maladies infectieuses, à certaines carences iodées brusques, toutes causes d'hypothyroxinémie, au même titre que les A. D. S.

La crise thyréoprive caractérise le degré maximum de l'hypothyroxinémie, et même l'arrêt brusque, momentané, de la sécrétion thyroïdienne par épuisement de la réserve colloïde, réserve de thyroxine.

Et l'on comprend ainsi :

— que la glande thiouracilée soit très susceptible de donner ces accidents, puisque nous y avons vu une disparition à peu près complète de la réserve colloïde.

— que l'involution colloïde soit un bon garant de ces accidents, si rares après un traitement iodé de longue durée. La thyroïde involuée par l'iode garde, sous forme de thyréoglobuline, une réserve importante de thyroxine (20 % de sa substance) qu'elle rejettera dans le torrent circulatoire dans le cas de besoin en thyroxine, d'hypothyroxinémie.

Telle est la synthèse que l'on peut essayer de faire des nombreux et divers travaux dont l'objet a été d'étudier le mécanisme de l'action des A. D. S. à travers une connaissance plus précise de la pathogénie de la maladie de Basedow. Ce schéma a l'avantage de pouvoir répondre à bien des questions, et certains de ses chapitres sont établis d'après de solides réalités anatomo-pathologiques et cliniques.

Mais certains points restent obscurs, en particulier à l'étage neuro-hypophysaire des phénomènes, soulevant la curiosité

des chercheurs. C'est ainsi que le Docteur Bergouignan a émis l'hypothèse que les A. D. S. pourraient intervenir directement sur la neuro-hypophyse et diminuer d'emblée son excitabilité, donc son action thyréotrope. Il s'agirait d'une influence primitive sur les fonctions végétatives du di-encéphale, ce qui n'est pas sans faire penser au pouvoir hypothermisant des sulfamides, pouvoir qui, dans quelques cas, n'est pas dû à un arrêt de l'infection, mais à une action directe sur le centre thermique di-encéphalique.

ETUDE THERAPEUTIQUE

Nous étudions seulement la thérapeutique de la maladie de Basedow et de quelques-unes de ses complications, laissant de côté les hyperthyroïdies non purement basedowiennes, comme adénomes toxiques, adénocarcinomes, tyroïdites aiguës et la question si controversée des états para-basedowiens. Encore moins nous attacherons-nous à toutes les indications que l'on a voulu trouver aux A.D.S. en dehors de l'hyperthyroïdie, chaque fois qu'il semblait utile « de mettre la thyroïde en vacances ». C'est ainsi que l'on a traité par les A.D.S. des angines de poitrine, des hypertensions artérielles, des manies aiguës, des poussées évolutives de la tuberculose pulmonaire.

Les dérivés de la thiourée.

Les corps les plus étudiés ont été la thiourée elle-même, le thiouracil et méthyl-thiouracil. La première est abandonnée; la faveur dont jouit la troisième est assez récente.

A. — Le traitement d'attaque.

Doses. — Le thiouracil, qui se donnait au début à la dose de 0 g. 60 à 2 g. par jour, est maintenant administré au taux de 0,40 environ.

Le méthyl-thiouracil est employé généralement à la dose de 0 g. 20.

Emploi. — La traversée très rapide de l'organisme par la drogue implique des doses fractionnées, trois ou quatre fois dans la journée.

Ce traitement d'attaque doit être continué environ un mois; nous verrons plus loin à quel moment il faut lui substituer le traitement d'entretien.

B. — Les résultats.

Très actifs, les cas d'inefficacité sont très rares, sous réserve d'un traitement suffisamment prolongé.

— *Le nervosisme :* est le premier influencé. Au bout d'une semaine il s'améliore, tandis que le sujet ressent une sensation de mieux-être.

— *La tachycardie :* revient à la normale en dix ou quinze jours.

— *Le tremblement :* parallèlement, s'améliore et tend à disparaître.

— *Le métabolisme basal :* est plus tardivement abaissé; vers la fin du premier mois, il revient à la normale, parfois plus tard. Mais, dans certains cas, cette action est beaucoup plus rapide.

— *La reprise de poids :* est, elle aussi, plus lente à se manifester. Si, dès la troisième semaine, on peut voir une augmentation pondérale (et même avant), ce n'est guère qu'au cours du traitement d'entretien que le sujet reprend son poids normal.

— *Le goitre :* sa réponse au traitement est variable. Contrairement aux données de l'expérimentation, son volume peut diminuer, mais cette éventualité n'est pas constante; tantôt le goitre reste stationnaire, parfois il augmente de volume.

— *L'exophtalmie :* dans la très grande majorité des cas, ne régresse pas, même dans les affections récentes. Dans certains cas on pourra la voir augmenter.

— *Les signes humoraux :* Sloan et Shore les résument ainsi :

a) baisse de l'iode du plasma;

b) augmentation de cholestérol (test auquel les Anglo-Saxons attachent une grosse importance);

c) équilibre des taux respectifs de sodium-phosphore et calcium.

C. — Le traitement d'entretien.

— A quelle dose le faire? En général, à doses de 0 g. 20 à 0 g. 10 de thiouracil, de 0 g. 05 à 0 g. 025 de méthyl-thiouracil. Ces doses varient d'ailleurs selon les sujets.

— A quel moment remplacer la cure d'attaque par la cure d'entretien? Lorsque la situation s'est notablement améliorée et un bon test, et le retour du M.B. à la normale. Ce qui fixe la durée de la cure d'attaque à quinze jours, un mois, en général.

— Conduite à suivre pendant la cure d'entretien? Astwood et collaborateurs suivent le poids, le pouls, le M.B. et le cholestérol. Mais il semble qu'un examen du poids et du pouls et l'évaluation des troubles cliniques a suffi dans beaucoup de cas à la surveillance de malades qui ont suivi leurs occupations habituelles pendant ce temps.

Mais, intérêt majeur, en outre, des examens sanguins répétés, comme nous le verrons plus loin.

— Combien de temps continuer le traitement? Quand faut-il arrêter la cure? La question est délicate, et, en présence de nombreuses rechutes après abandon de la médication, beaucoup d'auteurs en sont venus à l'idée de traitement d'entretien très prolongé, et, si l'on ne peut pas dire indéfini, c'est que, d'une part, le recul nécessaire manque pour le dire, et que, d'autre part, beaucoup de médecins, après avoir maintenu quelque temps leurs malades sous thiouracil, les confient ensuite au chirurgien pour rechercher une solution définitive.

La question est donc : quelle est la durée des rémissions après l'abandon du traitement au thiouracil? Des rémissions de plus d'un an ont été rapportées, mais la rémission moyenne est de vingt semaines environ, sans qu'il y ait de rapport entre la durée de la rémission et des facteurs tels que les doses ou la durée du traitement.

Cet effet de simple rémission et non de guérison est compréhensible si l'on veut bien se souvenir que si les A.D.S. ont le mérite d'agir « à l'échelon pathogénique », comme le dit Perrault, ils ne sont pas pour cela d'action étiologique, et, leur administration une fois suspendue, il est normal, semble-t-il, que la thyroïde se remette, au bout d'un temps variable, à sécréter de plus belle de la thyroxine.

D. — Les échecs.

Nous entendons par échec : inactivité, et non accident. Les cas d'inefficacité de la thiourée et de ses dérivés sont rares, du moins si le traitement a été correctement appliqué, c'est-à-dire aux doses sus-indiquées, et surtout pendant un temps assez long. Van Winkle et les auteurs américains ne retiennent pas dans les statistiques d'inefficacité les cas où le traitement était donné moins de huit semaines; et en effet, ils constatent que dans les cas dits « d'inefficacité » les traitements poursuivis moins de huit semaines constituent une proportion de 34 %.

L'administration préalable d'iode ne constitue pas tellement une cause d'échec qu'une cause de retard à la réponse thérapeutique. « En effet, dit Van Winkie, il est fréquent de ne pas voir de réponse dans les quatre ou huit premières semaines, s'il y a eu un traitement iodé préalable. »

E. — Les incidents et accidents.

Ils sont assez nombreux et sont excellemment résumés dans les études de Moore et de Van Winkie (16 % pour le premier, avec 1.091 cas traités, et 13 % pour le deuxième, avec 5.745 cas). Ces statistiques comprennent tous les cas où un désordre quelconque a pu être attribué au médicament, depuis les accidents tout à fait bénaux de nausée, jusqu'à l'agranulocytose mortelle.

Il résulte de ces études que les accidents principaux sont :

— agranulocytose :

2,5 des cas (V.W.),

1,8 des cas (M.);

— leucopénie :
4,5 des cas (V.W.),
3 des cas (M.);
— drug feever :
2,7 des cas (V.W.),
5 des cas (M.);
— réaction cutanée :
3,3 des cas (V.W.),
2,4 des cas (M.).

Le reste étant constitué par des troubles très divers, puisqu'on ne rapporte pas moins de 25 autres types de réactions toxiques. Notons l'œdème des extrémités, souvent signalé, sans que l'on sache s'il faut en faire le grief à la thérapeutique elle-même ou aux variations brusques métaboliques et circulatoires résultant de la suppression de l'hyperthyroïde.

— *Agranulocytose*, un diagnostic d'agranulocytose n'est accepté que si les globules blancs sont au-dessous de 4.000, les granulocytes particulièrement diminués, et si cela est associé à un tableau de troubles soudains, tels que fièvre, angine, malaise : ceci, afin de faire la différenciation souvent difficile avec les cas de leucopénie banale accompagnée d'un peu de neutropénie.

— Agranulocytose et dose du produit : aucune relation.

— Agranulocytose et durée du traitement : 70 % des cas apparaissent avant la fin de la quatrième semaine. Il semble y avoir une recrudescence de l'agranulocytose au huitième mois, recrudescence d'ailleurs établie sur un nombre de cas trop restreint pour être réellement significative.

Le nombre de décès a été de 21, donnant une mortalité de 0,4 % au total et de 14 % pour les cas d'agranulocytose.

Déduction : arrêt du thiouracil au moindre signe de l'affection et traitement énergique. Avertir le patient de l'importance de signes tels que l'angine, la fièvre, le coryza ou les malaises. Importance surtout de la surveillance sanguine systématique, surtout au début, importance illustrée par le

fait qu'un malade avait dans le sang une absence complète de granulocytes trois jours avant l'apparition des premiers symptômes cliniques.

— *Leucopénie :* 4 % des cas traités, c'est-à-dire un tiers de toutes les réactions toxiques rapportées.

On appelle leucopénie tous les cas où les globules blancs sont au-dessous de 4.000, la formule à peu près normale, sans accompagnement de signes cliniques.

— Leucopénie et dose du produit : aucune relation.

— Leucopénie et durée du traitement : répartition dans le temps analogue à celle de l'agranulocytose, avec 60 % des cas de leucopénie dans les quatre premières semaines.

Dans nombre de cas de leucopénie, le traitement fut continué, et dans la moitié environ de ces cas on nota un retour progressif à la leucocytose normale. On n'a pas encore d'idées bien nettes sur la gravité de cette complication, et, très souvent, il semble qu'elle n'a pas été nuisible au malade. Toutefois, il faut sinon arrêter la médication, du moins surveiller de très près le malade et son sang, car des relations indiscutables existent entre l'agranulocytose et la leucopénie.

— *Drug feever :* la fièvre appartient à beaucoup de chimiothérapie. Donc, on pouvait s'attendre à la trouver dans le traitement au thiouracil. On l'a vu, en effet, dans 2,5 des cas constituant 20,5 % des accidents. Ici encore, seule la durée du traitement est importante. On trouve 30 % des cas dans la première semaine et 85 % dans le premier mois. Il est à noter que, plus la température est d'apparition précoce, et plus elle est élevée. Comme la température est un signe d'agranulocytose, il convient de faire un examen du sang pour vérifier cette hypothèse.

— *Réaction cutanée :* dans 3,3 % des cas traités constituant 25 % des réactions médicamenteuses.

Ces incidents ont aussi une certaine tendance à se produire au début du traitement. Très polymorphes, ils ont en général une allure d'urticaire. Leur évolution est bénigne, mais il

faut être sur ses gardes, car la sulfamidothérapie nous a enseigné que les accidents cutanés, en apparence bénins, ont été le point de départ de réactions toxiques graves.

— *Les autres accidents :* les troubles digestifs, vomissements, parfois diarrhée, assez fréquents et pouvant interrompre le traitement.

— Dans 2 % des cas, accidents très divers : adénopathies, ictères, état confusionnel (Aftin);

— Quelques cas rares de crises hypothyroxinémiques qui relèvent d'une glande en équilibre instable, traitée par des doses excessives;

— Un cas mortel (Davis et Forbes) : il s'agit d'une femme enceinte de 6 mois et traitée par le thiouracil : le thiouracil, comme l'aminothiazol d'ailleurs, passe à travers le philtre placentaire et dans la sécrétion lactée. Donc, pas d'A.D.S. pendant la grossesse et l'allaitement.

L'AMINOTHIAZOL

L'expérience que nous avons de l'aminothiazol est plus réduite que celle que possèdent les Anglo-Saxons de la thiourée, du thiouracil et du méthyl-thiouracil. Néanmoins, en octobre 1946, on comptait déjà 300 cas traités en France, et il est possible de tirer des conclusions intéressantes de l'emploi de l'aminothiazol. Nous apportons ici une modeste contribution de 13 cas traités à Bordeaux. Pour ces observations, nous devons nos remerciements : à M. le Docteur Léger, médecin des Hôpitaux, qui nous a fourni la plupart de nos documents cliniques; à M. le Professeur Creyx, à M. le Professeur Broustet, à M. le Médecin-Colonel Idrac, de l'Hôpital militaire, qui ont bien voulu nous autoriser à relater certaines des cures effectuées dans leurs services ou à leurs consultations.

Nous avons surtout l'expérience du traitement d'attaque. Dans quatre cas, il s'agissait de basedowiens graves qui, une fois améliorés, ont été opérés. Les autres étaient des malades de consultation ou des malades qui, se sentant rapidement mieux après aminothiazol, ont demandé leur exeat, rendant ainsi difficile une surveillance rigoureuse avec examen de laboratoire à l'appui.

I. — *Le traitement d'attaque.*

La dose moyenne efficace paraît être de 0 g. 40 par jour. On peut employer des doses de 0 g. 60 à 0 g. 80 dans certains cas graves avec métabolisme basal élevé, mais, dans la majorité des cas, il semble que l'on puisse s'en passer. La nécessité de commencer par des doses faibles ne s'impose pas, les accidents d'intolérance ne paraissent pas en rapport avec la posologie.

Pour nos treize malades, le traitement d'attaque fut en moyenne de dix-huit jours à 0 g. 40 par jour.

La plus longue durée fut de trente jours avec 0 g. 40×30.

La plus courte durée fut de dix jours avec 0 g. 60×2.

0 g. 80×6 — 0 g. 60×4 — correspondant aux plus fortes doses employées.

II. — *Les résultats.*

Les troubles subjectifs. — Nous avons vérifié l'opinion des auteurs suivant laquelle ces troubles sont améliorés avec une rapidité remarquable trois à sept jours en moyenne dans la majorité des cas. Voici, par exemple, une observation résumée.

Femme de 38 ans. En consultation, en 1938, chez M. le Professeur Portmann pour goitre et troubles du caractère. Traitement à l'hémato-éthyroïdine. Amélioration. Cure discontinue de lugol et di-iodo-tyrosine. Depuis octobre 1945, son état s'aggrave. Vient à la consultation du Professeur Broustet le 18 décembre. Femme amaigrie, teint bronzé, exubérante, s'agite constamment pendant l'interrogatoire, se plaint d'insomnie, de troubles du caractère. Pouls à 90. Pas de signes cardiaques. Goitre petit et diffus; tremblement des extrémités.

Aminothiazol : 0,30 × 16, à partir du 19 décembre. Revue le 6 janvier : malade beaucoup plus calme. Elle reconnaît elle-même une amélioration de son caractère. Elle dort mieux, le pouls est pourtant à 98, mais le tremblement est nul.

Poursuite du traitement : 0,30 × 15.

L'amélioration s'est poursuivie. La malade est calme : « comme autrefois », dit-elle. Par ailleurs, il n'y a pas d'autres modifications du syndrome basedowien.

Cette action sur les troubles subjectifs nous a paru très constante dans les 13 cas étudiés. Le malade, très sensible à toute amélioration subjective, prend confiance dans la médication. Moins nerveux, il envisage avec plus de confiance une opération éventuelle, facteur d'amélioration non

négligeable pour le chirurgien. Nous avons été frappé par le contraste que présente, après une courte cure, un malade qui garde son goitre et son exophtalmie, encore amaigri, présentant donc l'aspect typique du basedowien, et qui répond calmement à l'interrogatoire, se félicite de ses nuits meilleures, tandis que l'entourage, enchanté, renchérit sur l'amélioration du caractère du malade.

Il est vrai, comme on l'a signalé, que cette action est parfois plus tardive (cinq à six semaines). Telle de nos malades, basedowienne récente, et saturée de lugol, ne semble bénéficier en rien d'une cure de 0,40 × 15 d'aminothiazol; mais douze jours après une lobectomie qui ne semble guère avoir donné de résultats, on commence une cure d'aminothiazol, et, dès lors, l'amélioration est manifeste.

Le tremblement. — Est un signe également très vite influencé, à peu près aussi vite que les troubles subjectifs. Chez 13 de nos malades, il a complètement disparu, ou du moins considérablement diminué, parallèlement à l'amélioration du syndrome subjectif.

La tachycardie. — Si Perrault et Bovet pensent que, de tous les signes, la tachycardie est le plus vite et le plus constamment améliorée, Albeaux-Fernet, par contre, fait de sa diminution nette un résultat de la « deuxième semaine ». Il nous semble, à nous aussi, que la tachycardie ne tombe à un taux normal (aux environs de 80) qu'au bout de dix jours environ. Par exemple, une malade passe de 120 à 85 en douze jours, une autre de 120 à 90 en onze jours. Dans un de nos cas, le pouls qui était peu rapide (85) avant traitement, tombe à 72 après cinq jours d'aminothiazol, et, au bout de dix jours de cure, tombe à 58/60, sans que le malade présente aucun trouble.

Le métabolisme basal. — Nous n'avons pu le suivre avant et après traitement que chez cinq de nos malades :

— Chez le premier, il tombe de +63 à +11, après 0 g. 40 × 30.

— Chez le deuxième, il tombe de +20 à — 8 % après 0 g. 20 × 2, suivi de 0 g. 40 × 15.

— Chez le troisième, le M.B. est de +20 % le 13 février, quand on commence la cure d'aminothiazol (0 g. 40 × 17). Au cours de cette thérapeutique, le malade fait un léger syndrome fébrile, sans doute grippal, et, à la fin du traitement, on trouve un M.B. de +57 % alors que les signes subjectifs sont grandement améliorés.

— Chez la quatrième malade (du service de M. le Professeur Creyx), la chute du M.B. fut véritablement impressionnante par son ampleur et sa rapidité.

Malade porteuse depuis huit ans d'un goitre basedowien assez fruste, brusquement aggravé à 47 ans, après hystérectomie pour fibrome. Maladie de Basedow typique avec goitre diffus assez important. Pouls à 120, gros amaigrissement, nervosité extrême. M. B. + 97 %.

Aminothiazol 0,60 × 2 — 0,80 × 6 — 0,60 × 4.

Juste à la fin de la cure, le M. B. est de — 8 %.

Etonnés, on fait un nouveau M. B. trois jours après; il est de — 16 %. Les troubles subjectifs et le tremblement avaient diminué très fortement.

Malade sortie sur sa demande après cette cure et perdue de vue.

— Chez le cinquième, un homme, dont nous relatons plus loin l'observation, le M.B. se maintint aux environs de +10 et ne tomba qu'une fois à 0, malgré une amélioration remarquable de l'état général.

Somme toute, chez ces malades, la réponse a été quatre fois sur cinq rapide, en moins d'un mois. La plupart des auteurs pensent que le M.B. est un signe qui se réduit assez tardivement. « Quelques semaines », disent Perrault et Bovet, qui conseillent de maintenir le malade à un M.B. entre — 1 % et — 5 %. Albeaux-Fernet parle d'au moins un mois, plusieurs mois parfois, et déclare n'avoir jamais obtenu de

métabolisme au-dessous de zéro, mais, par contre, plus ou moins rapidement, avoir réussi à réduire des M.B. très élevés.

Le poids. — La reprise de poids est sensiblement contemporaine de l'abaissement du M.B., peut-être un peu plus tardive. Il convient de fixer le poids à la limite supérieure correspondant au type morphologique du sujet.

Le goitre. — Nous ne l'avons jamais vu se modifier, si peu que ce soit. Sur cette question d'ailleurs, l'accord n'est pas fait entre les auteurs. Perrault et Bovet avaient pensé le faire régresser quelque peu. Ils insistaient d'ailleurs sur la perte du caractère vasculaire vibratoire et chantant du goitre, fait qui est d'ailleurs reconnu par la plupart des expérimentateurs, même ceux qui, comme Loederer trouvent que dans 36 cas traités le goitre a présenté une augmentation de volume très modérée, mais pratiquement constante. Albeaux-Fernet nous dit : « Sept cas stationnaires, diminution dans quatre cas, augmentation dans quatre cas, dont un où l'importance de l'accroissement du goitre en a nécessité l'exérèse chirurgicale. »

En somme, le goitre, s'il perd son caractère vasculaire, ne diminue pas, et même augmente. Cette augmentation ne paraît pas anormale pour qui se souvient du pouvoir goitrigène de l'hormone thyréotrope de l'hypophyse, laquelle entre en action devant l'habituelle hypothyroxinémie due aux A.D.S.

Aussi sera-t-il intéressant de constater les résultats obtenus par Perrault et Bovet, qui, pour éviter l'hypothyroxinémie, associent la thyroïxine à l'aminothiazol, association dont nous parlerons plus loin.

L'exophtalmie. — Ce que nous avons dit du goitre pourrait s'appliquer tout à fait à l'exophtalmie, laquelle est un signe encore plus rebelle.

Le cholestérol sanguin. — Contrairement aux Anglo-Saxons, les auteurs français ne lui accordent que peu d'importance, et, de fait, Pellerat, par exemple, cite quelques

variations tout à fait désordonnées et imprévisibles du cholestérol au cours du traitement à l'aminothiazol.

On voit donc que tous les signes ne répondent pas ensemble au traitement : aussi trouvons-nous assez juste la distinction de « paliers d'améliorations » que fait Albaux-Fernet. Il décrit, après aminothiazol, trois stades d'amélioration :

— une première phase est purement *subjective :* dès le quatrième ou le cinquième jour, le syndrome de nervosité, d'agitation, s'amende;

— une deuxième phase débute vers le huitième ou dixième jour et est nettement *objective :* la tachycardie, le tremblement s'atténuent avec netteté. A cette phase peuvent se voir les variations du goitre et de l'exophtalmie;

— la troisième phase, enfin, est *métabolique :* avec reprise du poids et baisse du M.B.

Ceci n'est qu'un schéma, mais correspond souvent à la réalité des faits.

III. — *Le traitement d'entretien.*

Quand faut-il le substituer au traitement d'attaque ? Perrault estime qu'il faut réaliser une hypercorrection des troubles et maintenir quelque temps le sujet à un M.B. entre 0 et — 5 avant de passer aux doses d'entretien; cela semble nécessiter des traitements d'attaque d'un mois à deux mois environ.

Quelles sont les doses d'entretien ? de un à trois comprimés à 0 g. 10 au maximum par vingt-quatre heures. Albaux-Fernet préconise un comprimé par jour, vingt jours par mois.

Voici l'observation résumée d'un homme que M. le Docteur Léger a suivi pendant environ 6 mois.

Homme de 40 ans. Maladie de Basedow avec goitre très fruste. En 1943, pleurite; peu après, on constate exophtalmie modérée, tremblement, troubles du caractère et tachycardie.

Pendant un an (1945), on donne du lugol, mais souvent brûlures

d'estomac, nausées. Depuis janvier 1946, amaigrissement, tremblements augmentés. En octobre 1945, M. B. = + 10.

A partir du 4 mai 1946 au 2 juin : aminothiazol, 0,20 × 6 — 0,40 × 22, très bien supporté.

Excitation et troubles du caractère très diminués, sommeil meilleur. Pouls passe de 95/100 à 80/88.

Le 11 mai, au milieu de la cure, le M. B. est à + 9 %.

A la fin de la cure, le poids a augmenté d'un kilo et le M. B. est à 0.

Du 17 juin au 20 juillet, aminothiazol 0,20 × 34.

A la fin de la cure, le malade est légèrement fatigué, mais la nervosité est encore moindre, le pouls est à 78/80. Il se sent bien. Ni l'exophtalmie ni le goitre ne sont modifiés.

Le 25 juillet, on a pourtant la surprise de trouver un M. B. à + 25 %.

Du 27 juillet au 7 octobre : aminothiazol 0,30 × 40.

L'amélioration se maintient; le 8 octobre, le M. B. est à + 10.

On voit donc un exemple de traitement où le goitre et l'exophtalmie n'ont pas régressé, et où le M.B. n'a pu être réduit à zéro qu'une seule fois, malgré une cure d'entretien à doses fortes et quasi continue.

Ici se pose le problème : faut-il faire des doses continues d'entretien ? Cela paraîtrait logique, puisque l'aminothiazol n'agit « qu'à l'échelon pathogénique ». Pourtant, on signale des rémissions de six mois, huit mois, un an et plus même, après aminothiazol. Nous en avons un exemple chez la malade suivante :

Femme de 35 ans. Basedow typique, mais modéré depuis six ans.

Le 14 mai 1946, aminothiazol 0,20 × 5 et 0,40 × 12. Nervosisme bien moindre. Corps thyroïde un peu diminué. Exophtalmie semble avoir légèrement diminué. Tremblement a disparu. Pouls à 72.

On continue à 0,20 × 15; la malade prend 1 kilo de poids; le pouls tombe à 58/60. On arrête le traitement.

L'amélioration se poursuit plus d'un an.

IV. — *Les échecs, ou inefficacité de l'aminothiazol.*

Les avis diffèrent : Loederer, sur 22 cas, note trois fois inactivité, c'est-à-dire baisse presque nulle du M.B. et pas d'amélioration des signes cliniques.

Perrault et Bovet, avec une statistique plus importante, n'enregistrent aucun échec et pensent qu'avec un traitement suffisamment prolongé, bien suivi, loin d'une curée iodée, on doit à peu près toujours avoir des résultats.

Il nous semble qu'il s'agit d'une question de définition. Les échecs totaux, sans amélioration des signes subjectifs, sans diminution de la tachycardie, sans baisse du M.B., semblent être des raretés. Par contre, des guérisons totales, avec régression du goitre et de l'exophtalmie, semblent presque aussi rares dans l'état actuel de la thérapeutique.

Sur les 13 cas que nous avons étudiés, à tous les coups la nervosité, le tremblement, la tachycardie ont diminué d'une façon remarquable. Étudiant dans 5 cas le M.B. nous l'avons vu diminuer trois fois et, dans un cas, d'une façon frappante; une fois sa réponse a été assez irrégulière tout au long de la cure; une fois il a paradoxalement augmenté, après épisode thermique il est vrai. Nous n'avons jamais vu une action quelconque sur le goitre et l'exophtalmie.

Pour l'aminothiazol comme pour le thiouracil se pose la question de la fausse inefficacité d'un traitement trop court dont l'effet est retardé par une cure antérieure de lugol. Car, ici aussi, l'iodothérapie préalable retarde la réponse aux A.D.S. Pourquoi?

Nous nous permettons de tenter ici une explication personnelle : soit une thyroïde involuée par l'iode. Elle a dans sa colloïde une importante réserve de thyroxine. Le traitement par les A.D.S., une fois commencé, empêchera la synthèse de la thyroxine nouvelle, mais il n'y a aucune raison pour qu'il s'oppose à la mise en liberté de la thyroxine

stockée dans la vésicule, mise en circulation qui retardera d'autant la réponse aux sollicitations thérapeutiques.

Il serait intéressant, dans un goitre involué par l'iode et traité ensuite par les A.D.S., de suivre la courbe de l'iodémie, c'est-à-dire de la thyroxinémie, et de voir si le début de l'efficacité du traitement ne correspond pas à une chute de cette thyroxinémie par épuisement des réserves thyroïdiennes.

V. — *Les incidents et accidents.*

Les chiffres sont discutés : pour Perrault, ils surviennent dans 5 à 7 % des cas environ, Himsworth et Morgans, au contraire, considèrent l'aminothiazol comme plus toxique que le thiouracil. Quant à Loederer et collaborateurs, ils donnent le chiffre de 38,8 % d'abandon du traitement aminothiazolé par suite d'intolérance.

— *Les incidents digestifs :* sont les plus fréquents. En général, passagers. Nous les avons rencontrés deux fois; une fois ils nous ont obligé à interrompre le traitement. On pourrait les prévenir en donnant le médicament à la fin des repas, avec 0 g. 05 d'amide nicotinique pour 0 g. 10 d'aminothiazol.

— *Les ictères :* sont rares, soit subictères passagers, soit ictère catarrhal chimiothérapique, soit ictère infectieux.

— *Les réactions fébriles :* s'observent dans 10 % des cas. Elles surviennent le plus souvent aux environs du neuvième jour; parfois plus précoces, à partir du troisième jour; parfois plus tardives. Cette réaction fébrile peut être isolée, parfois accompagnée de myalgies. Nous nous demandons jusqu'à quel point nous n'avons pas eu affaire à une réaction fébrile à l'aminothiazol chez une de nos malades qui, au dixième jour de sa cure, fit un épisode du type grippal, vite guéri, malgré la continuation du traitement.

— *Les érythèmes :* assez fréquents, sont susceptibles de revêtir des aspects variés. Le plus souvent scarlatiniformes ou morbiliformes, ils apparaissent dans la règle vers le neu-

vième jour, accompagnés de troubles généraux plus ou moins accentués.

— *Incidents plus rares :* asthénie, céphalée, myalgies, courbatures, œdème, un cas d'oligurie avec douleurs lombaires, deux cas de névrite.

— Signalons un cas de mort après absorption en une fois de 5 grammes du produit. Mort en trois jours dans le coma avec convulsions toniques et signes de Babinski. Urée à 2 g. 05 par litre. A l'autopsie, lésions hépatiques, rénales et thyroïdiennes.

— *Le retentissement sanguin :* est très peu marqué. Signalons que Layani, Ashkenazy et Mouzon nous ont rapporté un cas transitoire et spontanément curable de leucopénie avec neutropénie après administration d'une dose faible. Il n'y a jamais eu d'agranulocytose vraie. Nous reviendrons sur ce point important dans la comparaison entre les divers A.D.S.

ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE DANS LES COMPLICATIONS DU BASEDOW

Dans les formes compliquées d'*insuffisance cardiaque*, les A.D.S. donnent des résultats extrêmement intéressants; en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque elle-même, on observe des rémissions notables, même avec le produit employé seul.

Voyons, par exemple, cette maladie de Pellerat :

Tachycardie considérable avec arythmie; le pouls est à peu près incomptable; on arrive pourtant à compter 160 pulsations à la minute. Congestion des bases, dyspnée continue, hépatomégalie, œdème des chevilles. De plus, signes de bronchite diffuse, et le chirurgien refuse d'intervenir dans ces conditions. On donne abadol : 0,40 × 1 — 0,5 × 1 — 0,60 × 18.

Dès le dixième jour, grosse amélioration. Disparition des troubles fonctionnels, dyspnée, toux, de l'œdème malléolaire, de l'hépatomégalie; pouls à 120, mais encore irrégulier.

A la fin de la cure, il persiste seulement des troubles du rythme (arythmie extra-systolique auriculaire reconnue à l'électrocardiogramme), mais la malade va beaucoup mieux et part en convalescence avec un traitement de deux comprimés par jour.

Dans les troubles du rythme associés à la tachycardie, l'action des A.D.S. s'est montrée souvent dissociée, se manifestant sur la tachycardie sans modifier les éléments arythmiques. Cependant, la régularisation du rythme a pu être obtenue dans l'arythmie complète, et des résultats favorables sont rapportés par Mac Gawack.

Dans les cas de *myopathies :* une observation de Froment montre une amélioration, non seulement des syndromes thyréotoxiques, mais aussi des troubles moteurs et de la chronaxie musculaire.

Dans les *cachexies hyperthyroïdiennes :* Decourt et Verdier montrent que l'aminothiazol transforme l'état du malade, qui reprend du poids en même temps que le M.B. est ramené à un chiffre voisin de la normale et que l'arythmie disparaît.

Dans 7 *cas de diabète*, compliquant le Basedow, Loederer trouve une guérison et 5 grosses améliorations par le thiouracil ou l'aminothiazol.

De même, les *troubles menstruels* des hyperthyroïdiennes, dans toutes leurs variétés, bénéficient hautement de l'action des A.D.S.

Une *ostéose hyperthyroïdienne* est traitée par de Brux et Curie-Sembres, par l'aminothiazol avec d'excellents résultats.

COMPARAISON DES DIVERS A.D.S. ENTRE EUX

Si tout le monde est d'accord pour reconnaître l'activité des A.D.S., l'unanimité est encore loin d'être faite sur les avantages qu'ils présentent, les uns par rapport aux autres, sur leurs efficacités comparées ou leurs toxicités relatives. Un effort méritoire a été fait par Loederer, Van den Broucke, Staesen et de Porter pour essayer de hiérarchiser les défauts et mérites respectifs du méthyl-thiouracil et de l'aminothiazol.

Ces auteurs, traitant 154 malades, emploient :

— 95 fois le thiouracil;
— 23 fois le méthyl-thiouracil;
— 36 fois l'aminothiazol.

Les résultats sont les suivants :

I. — *Intolérance.*

L'intolérance se manifesta au point de nécessiter l'interruption du traitement :

11 fois pour le thiouracil = 4,6 % des cas;
3 fois pour le méthyl-thiouracil = 13 % des cas;
14 fois pour l'aminothiazol = 38 % des cas.

Dans plusieurs cas d'intolérance provoqués par des A.D.S., on en a essayé un autre.

— Dans 5 cas d'intolérance au thiouracil ou méthyl-thiouracil, on a donné l'aminothiazol. Dans 3 cas, il fut bien supporté et dans 2 cas on eut un nouvel échec.

— Dans 7 cas d'intolérance à l'aminothiazol, on a eu donné du thiouracil. Dans 6 cas il fut bien supporté et dans 1 cas on eut encore les mêmes troubles.

II. — *Action dépressive sur la moelle osseuse.*

— Sur 93 cas traités par le thiouracil, il y eut 41 fois diminution du nombre des G.B. de plus de 500 par millimètre cube, soit 43 % des cas. Seulement 2 cas de neutropénie sévère obligeant à l'arrêt du traitement; pas de syndrome clinique d'agranulocytose.

— Sur 23 cas traités par le méthyl-thiouracil, 7 fois diminution de plus de 500 G.B. par millimètre cube, soit 30 % des cas. Dans un cas, l'arrêt du traitement fut nécessaire.

— Sur 36 cas traités par l'aminothiazol, 6 fois, donc dans 16 % des cas, diminution de plus de 500 G.B. par millimètre cube. Dans aucun des cas, on ne vit une diminution au-dessous de 4.500 G.B. par millimètre cube.

III. — *Efficacité des divers A. D. S.*

Pour mesurer cette efficacité, les auteurs rangent les sujets en quatre catégories, d'après les résultats thérapeutiques :

1° Guérison, c'est-à-dire :

M.B. normal;
Disparition des signes cliniques, sauf goitres et exophtalmies.

2° Amélioration, c'est-à-dire :

M.B. normal ou très abaissé;
Persistance de quelques signes cliniques.

3° Résultat médiocre, c'est-à-dire :

Diminution modérée du M. B.;
Faible amélioration des signes cliniques.

4° Echec, c'est-à-dire :

Maintien du M. B. ou faible abaissement;
Pas d'amélioration des signes cliniques.

Vu les accidents d'intolérance ayant nécessité l'interruption de la médication, le traitement peut être correctement appliqué :

84 fois avec le thiouracil;
20 fois avec le méthyl-thiouracil;
22 fois avec l'aminothiazol.

D'après ces traitements et leurs résultats, on a le tableau suivant :

Drogues	Thiouracil	Méthyl-thiouracil	Aminothiazol
Nombre de cas.....	84	20	12
Guérisons	59 (69,4 %)	12 (60 %)	10 (45,4 %)
Améliorations	7 (8,5 %)	3 (15 %)	4 (18,1 %)
Médiocres	15 (17,8 %)	5 (25 %)	5 (22,7 %)
Echecs	3 (3,5 %)	0	3 (13,6 %)

Donc, on remporte plus de succès avec le thiouracil et avec le méthyl-thiouracil qu'avec l'aminothiazol. D'ailleurs, cette moindre efficacité est prouvée par des épreuves croisées.

— Dans un cas non amélioré par le thiouracil, on n'eut pas d'amélioration non plus par l'aminothiazol.

— Trois cas résistant à l'aminothiazol depuis trois mois ont subi une nouvelle cure. Deux d'entre eux, traités par le thiouracil, ont guéri; le troisième, traité par le méthyl-thiouracil, a guéri, sauf une assez forte augmentation du goitre.

Pour les trois drogues, la dose fut de 0 g. 60 dans les cas accusés et de 0 g. 40 dans les cas plus bénins, doses de plus en plus diminuées au fur et à mesure de l'abaissement du M. B. et de l'amélioration des signes cliniques.

IV. — *Conclusions.*

En fait, ces études comparatives sont très intéressantes parce que pratiquées par les mêmes auteurs. Mais l'on souhaiterait les voir effectuées sur une plus vaste échelle, afin d'avoir une idée plus précise sur certains points. Par exemple, les chiffres de toxicité de l'aminothiazol de Lœderer et collaborateurs ne coïncident guère avec ceux de Perrault.

Toutefois, il semble que, de l'ensemble des travaux, se dégagent les faits suivants :

— Au point de vue *efficacité*, le thiouracil et surtout le méthyl-thiouracil semblent plus actifs que l'aminothiazol sur l'ensemble des signes.

— Au point de vue *toxicité*, il est possible que l'aminothiazol donne une proportion d'incidents plus élevés, encore que cela soit loin d'être prouvé. Mais, en ce qui concerne les accidents graves, il est à peu près certain qu'ils soient moins à redouter avec l'aminothiazol qu'avec le thiouracil et le méthyl-thiouracil. En particulier, la détermination hématique de l'aminothiazol est beaucoup moins nette. La leucopénie est moins marquée. Surtout, mis à part « le cas frontière » de Layani, on n'a jamais vu d'agranulocytose avec l'aminothiazol, et l'on ne relève aucun accident mortel sur des centaines de cas déjà traités. On n'a pas encore besoin, avec lui, de suivre constamment la formule sanguine. Il nous semble que, pour le praticien, pour le traitement du malade externe, c'est le médicament à essayer, quitte à l'abandonner pour les dérivés de la thiourée, de maniement plus dangereux, s'il provoquait des accidents sérieux ou ne faisait pas la preuve de son efficacité.

Par ailleurs, d'autres produits sont à l'étude. Williams a des résultats fort encourageants avec la tétra-méthyl-thiourée et l'isobutyl-thiouracil, produits qui seraient aussi actifs et moins toxiques que le thiouracil. Plus intéressants encore paraissent les résultats obtenus par Astwood et Van der Laan avec le propyl-thiouracil, qui serait actif à la dose de deux fois 25 milligrammes par jour, et d'autant moins toxique.

LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

Pour augmenter l'efficacité des A. D. S. ou pour pallier certaines de leurs lacunes, pour étendre en durée leur action curative, plusieurs associations thérapeutiques ont été proposées. Les trois principales sont :

— l'association à l'iode;
— l'association à la thyroxine;
— l'association à la chirurgie.

I. — *A. D. S. et Iode.*

Nous avons vu qu'un traitement iodé prolongé retardait le moment où l'A.D.S. commence à manifester son efficacité. Cette association pouvait donc sembler illogique. En fait, l'expérience prouve :

— que l'iode corrige l'augmentation de volume et de vascularisation de la glande thyroïde que provoquent les A.D.S.;

— à titre préopératoire, elle diminue la tendance à la congestion, à la friabilité et au saignement engendré parfois par les A.D.S.;

— dans les suites opératoires, elle constitue un matériel de réserve d'une synthèse tyroxinienne possible dès l'arrêt des A.D.S. Cela vise à prévenir l'épuisement glandulaire responsable des crises thyréoprives.

D'où la technique de Rawson, qui, à la fin du traitement préopératoire, donne de l'iode et diminue les doses de thiouracil.

II. — *A.D.S. et Thyroxine.*

Perrault estime cette association nécessaire dès que l'abaissement du M.B. est égal à + 15. La mise au repos suffisamment prolongée, à la fois du corps thyroïde (par les A.D.S.) et de l'hypophyse (par la thyroxine), donne constamment les meilleurs résultats sur l'ensemble de la maladie, y compris le goitre et les signes oculaires.

Si l'on veut un dosage convenable de ces deux médicaments opposés, on aboutit à un judicieux équilibre : les A.D.S. réduisent la sécrétion thyroïdienne exagérée du basedowien, et des doses adéquates de thyroxine préviennent les réactions hypophysaires. Les petites doses de 1/2 et 1/4 de milligramme par jour de thyroxine sont suffisantes.

Même chose en période postopératoire, où la remarquable méthode de Berger (injection de 5 mg. de thyroxine aussitôt l'intervention terminée) s'impose encore plus chez un malade préparé à l'opération par les A.D.S. pour prévenir la C.P.T.

Nous n'avons pas l'expérience de ces associations, mais nous trouvons dans la conduite de Perrault une idée directrice intéressante. Il faut faire diminuer la thyroxinémie, mais pas exagérément et de façon aveugle, sous peine de réaction hypophysaire ou d'accidents thyréoprives. Pour compenser une action des A.D.S. allant au-delà de son but, donner de la thyroxine. Par un judicieux équilibre entre deux facteurs d'action opposée, il faut arriver à une thyroxinie normale, ni trop haute ni trop basse. Peut-être ainsi arrivera-t-on à réduire le goitre et l'exophtalmie; en tout cas, on préviendra toujours l'exagération de ces symptômes.

III. — *A.D.S. et Chirurgie.*

Nous verrons plus loin si les A.D.S. peuvent prétendre à supplanter la chirurgie thyroïdienne. Voyons ici dans quelle mesure ils peuvent y préparer. Cette question a été étudiée

et, dans l'ensemble, les auteurs s'accordent à reconnaître les bienfaits qu'il y a à intervenir sur un malade plus calme, au M.B. diminué, dont les troubles cardiaques éventuels ont pu régresser. Une de nos observations, que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Idrac, de l'Hôpital militaire Robert-Picqué, est assez suggestive à cet égard.

Femme 43 ans. Au début de 1938, à l'occasion d'un examen pour amaigrissement et grande asthénie, on découvre un goitre et l'on porte le diagnostic de maladie de Basedow. Le traitement institué entraîne une amélioration très nette, mais, par la suite, plusieurs poussées évolutives alternent avec les périodes d'amélioration obtenues par le traitement iodé.

On note souvent que celui-ci est assez mal supporté. En 1944, à la suite de crises douloureuses gastriques, on découvre un ulcus. Une dernière poussée nécessite l'hospitalisation (16 avr. 1944).

Examen : Femme amaigrie, pesant 45 kg. 500. Asthénie extrême. Palpitations fréquentes pénibles; tremblement des extrémités. Transpiration abondante. M. B. = + 63 %.

Hypertrophie prédominante du lobe droit (grosseur d'un œuf); légère exophtalmie. Regard brillant. Pouls rapide, irrégulier, à 116. Anisosphygmie. Cœur : vibrance des bruits. Pas de souffle. T. A., 12-6-2. Léger œdème malléolaire.

Agitation assez marquée; instabilité du caractère.

Par ailleurs, rien à signaler d'important. Traitement à l'abadol à partir du 19 avril 1945 : 0 g. 40 × 30, bien supporté. La reprise de poids est remarquable : 48 kg. 500 le 2 mai; 49 kg. 300 le 11 mai. M. B. le 18 mai = + 11 %.

Le pouls s'est ralenti et passe de 120 à 80/90.

L'état général est très amélioré; le sommeil est devenu excellent.

Après préparation, on décide d'intervenir pour compléter le traitement médical.

20 mai : Hémithyroïdectomie droite, pratiquée dans de bonnes conditions. Les suites sont excellentes. Pendant quelques jours, le chirurgien a pensé utile de poursuivre l'abadol : 0 g. 20 × 1 — 0 g. 10 × 1 — 0 g. 30 × 1 — 0 g. 40 × 1 — 0 g. 30 × 1 — 0 g. 20 × 1.

Le traitement postopératoire a été très bien supporté. La malade s'en est bien trouvée.

Examen histologique : Le fragment examiné est entièrement constitué par de très petites vésicules tassées étroitement les unes sur les autres, sans colloïde, à épithélium haut. Entre les vésicules existent quelques plages cellulaires pleines. On note quelques bandes fibreuses. Il n'y a ni îlots lymphoïdes ni îlots de cellules éosinophiles. Disséminées dans la préparation, on observe quelques vésicules dilatées, pleines de colloïdes.

On fait à la préparation opératoire par les A.D.S. deux reproches principaux :

— Cette préparation favoriserait les hémorragies, rendrait le goitre plus friable. Nous avons vu que l'administration simultanée d'iode diminue cet inconvénient, qui n'est d'ailleurs que rarement mentionné par les chirurgiens. Chez quatre de nos malades, opérés après aminothiazol, le protocole opératoire ne mentionne aucune difficulté technique particulière.

— Par ailleurs, Berger a la crainte, logique théoriquement, qu'une thyroïde vidée de sa substance colloïde par les A.D.S. ne prédispose beaucoup plus qu'un goitre involué par l'iode à une crise thyréoprive postopératoire. Cela est probable, mais les statistiques ne mentionnent pas une fréquence particulière de l'A.C.P. chez les malades ainsi traités. Notons qu'une de nos malades, traitée pendant quinze jours avant son opération à l'aminothiazol, a présenté une crise assez marquée, sans que l'on puisse dire la part qui revient à la drogue dans cet accident. Mais Berger lui-même nous a appris à prévenir et à traiter efficacement la C.P.T. par la thyroxine ou par la folliculine [1].

(1) Le pouvoir de prévention de la C. P. T. de l'hormone femelle ne s'explique pas très bien sur le plan théorique, car il est mal prouvé qu'elle soit hypophyso-frénatrice (certains disent même le contraire), mais l'observation montre que ce sont surtout les hommes qui font des C. P. T., et l'expérience semble prouver que la folliculine diminue effectivement cette fréquence, même chez la femme. — Dose : 10.000 U par jour, les trois jours précédant l'opération.

PLACE DES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE DANS LA THERAPEUTIQUE ANTIBASEDOWIENNE

Quel est, en somme, à l'heure actuelle, notre arsenal thérapeutique dans le traitement de la maladie de Basedow ?

— Nous ne parlerons pas des *médicaments symptomatiques*, gardénal, belladone, etc.

— Nous laissons de côté le produit d'efficacité si faible qu'est l'*hématoéthyroïdine*.

— Nous notons que la *di-iodo-tyrosine* ne semble agir qu'en tant que vecteur d'iode.

— Pour la *radiothérapie*, nous constatons que ce succédané brutal et aveugle de l'exérèse chirurgicale est de moins en moins en faveur.

Il nous reste trois thérapeutiques d'efficacité indiscutable :

— l'iode;
— les A. D. S.;
— la chirurgie.

Quelle est la place qui revient aux A. D. S. dans cette trilogie ? Question infiniment controversée. Certains auteurs leur donnent, de très loin, la première place. Certains semblent même avoir cru un moment qu'ils allaient supplanter les autres thérapeutiques. A l'opposé, des contradicteurs aussi affirmatifs, impressionnés sans doute par les statistiques américaines d'accidents dus au thiouracil, dénient tout droit de cité à ces nouveau-nés de la pharmacopée moderne. La vérité, selon l'usage, est-elle entre ces deux opinions extrêmes ?

Si l'on veut comparer diverses thérapeutiques, il faut les juger d'après leur efficacité d'une part; d'autre part, d'après les accidents qu'elles déterminent.

I. — *Efficacité des A. D. S.*

Il est évident que ces produits sont beaucoup plus actifs que l'iode, et les travaux, à leur sujet, ne se sont multipliés que parce que l'on trouvait chez eux une activité anti-thyroïdienne jamais rencontrée dans les médications employées jusque-là. Notons au passage cet autre avantage des A. D. S. par rapport à l'iode : avec eux, le repos physique et moral est beaucoup moins nécessaire qu'avec le lugol. Les cas moyens peuvent être traités ambulatoirement dès le début. Notons qu'ils sont actifs dans nombre de cas d'iodo-résistance. Les premiers cas traités, ceux qui firent leur réputation à leurs débuts, étaient d'ailleurs souvent « des laissés pour compte de l'iodothérapie ».

Par rapport à la chirurgie, au point de vue de leur efficacité, que leur reproche-t-on ?

— Leur manque d'action sur le goitre et l'exophtalmie Faire régresser l'exophtalmie, la chirurgie n'en est guère plus capable. L'exérèse chirurgicale, il est vrai, diminue d'autant le volume de la glande thyroïde.

— Le manque de pérennité de leur action. Il est certain que la chirurgie donne des rémissions plus prolongées. Mais on sait que les récidives après thyroïdectomie sont loin d'être des raretés. Par ailleurs, nous notons, même sans cure d'entretien, des rémissions prolongées après traitement par les A. D. S. Et dans le cas où la rémission s'avérerait passagère, il ne semble pas y avoir d'inconvénient à faire un traitement d'entretien quasi indéfini.

II. — *Accidents des A. D. S.*

Il est évident que les A. D. S. donnent plus d'accidents que l'iode.

Par contre, leur emploi est suivi d'une mortalité bien moindre que celle de la chirurgie. La chirurgie, après des années de perfectionnemnt technique, reste grevée d'une mortalité de 2 % au minimum, d'après Meulengracht. En face de ces chiffres, la statistique de Van Winkle, comportant nombre de cas traités au tout début de la découverte des A. D. S. en pleine période d'étude, alors que l'on ignorait encore tout des dangers de la drogue, que l'on tâtonnait dans la posologie et les indications, donne une mortalité de 0,5 des cas par agranulocytose. Quant au traitement par l'aminothiazol, il ne comporte aucun cas de décès. Et nous ne voulons pas parler des trop fréquents accidents de tétanie, de l'altération du récurrent, accidents auxquels la chirurgie paie encore un trop lourd tribut.

En conclusion :

— Les A. D. S. triomphent évidemment dans l'iodo-résistance.

— Dans les cas légers, si l'on veut à tout prix éviter de courir le moindre risque en face d'un syndrome d'hyperthyroïdie bénigne, on peut, à la rigueur, leur préférer l'iodothérapie.

— Dans les cas moyens, déjà plus accentués, leur intérêt est majeur.

— Chaque fois que l'on voudra recourir à la chirurgie, soit que l'on ne veuille pas astreindre le malade à un traitement d'entretien trop prolongé, soit que le goitre, trop volumineux, nécessite son exérèse, les A. D. S. seront, pour l'acte opératoire, le plus utile des adjuvants.

CONCLUSIONS

I. — Les recherches entreprises sur les A. D. S. ont amené des éclaircissements sur certains points de la physiologie thyroïdienne.

II. — Ils ont une action remarquable sur le syndrome subjectif, les troubles nerveux, les troubles cardiaques et circulatoires dans la maladie de Basedow; une action très nette sur le M. B. et le poids; peu ou pas d'action sur le goitre et l'exophtalmie; thiouracil et méthyl-thiouracil semblent un peu plus actifs que l'aminothiazol.

III. — Leur efficacité sera certainement augmentée au fur et à mesure que l'on se familiarisera avec leur emploi. Certaines associations thérapeutiques donnent les meilleures espérances.

IV. — Leur emploi peut déterminer un certain nombre d'incidents et d'accidents, qui sont moins graves, sinon moins nombreux, avec l'aminothiazol qu'avec les produits anglo-saxons dérivant de la thiourée.

V. — Ils demeurent une découverte importante de l'endocrinologie.

VI. — Ils sont la première chimiothérapie antihormonale.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit permis de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

DE GRAILLY.

VU : *Le Doyen,*

R. DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 14 décembre 1947.

Le Recteur de l'Académie,

A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Albeaux-Fernet. — Aminothiazol. *Concours médical*, 27 sept. 1947, p. 1602-1612.

Astwood. — Structure chimique des composés inhibiteurs de la synthèse thyroïdienne. *The J. A. M. A.*, vol. 131, n° 1, 4 mai 1946, p. 70.

Bair and Shore. — Traitement de la maladie de Graves par le thiouracil. *Annals of Intern. Medicine*, in *P. M.*, n° 33, juill. 1946, p. 479.

Bastanié et Tangon. — Le goitre exophtalmique sans hyperthyroïdie. *P. M.*, n° 57, 1er oct. 1947, p. 657-658.

Berger. — A propos de la préparation à la thyroïdectomie par le thiouracil. *P. M.* n° 39, 1946, p. 349.

Bergouignan. — Considérations et hypothèses sur l'action thyroïdienne des dérivés sulfamidés. Soc. de médec. et de chir. de Bordeaux, séance du 8 juin 1945.

Bickel. — Les dérivés de la thiourée. *Concours médical*, n° 18, 1946, p. 413.

Bovet, Bablet et Fournel. — Les bases expérimentales de la thérapeutique des thyréotoxicoses par l'aminothiazol et les substances antithyroïdiennes. *Sem. des hôp.*, n° 37, 7 oct. 1945, p. 1060-1068.

Dautrebande. — Physiopathologie du corps thyroïde. Masson, édit.

De Brux. — Le traitement de l'hyperthyroïdie par l'aminothiazol. *Toulouse médical*, n° 7, juill. 1945, p. 347.

De Brux et Curie-Sembres. — Ostéose hyperthyroïdienne. Action de l'aminothiazol. *Annales endocrino.*, t. VII, n° 3, 1946.

Chauchard. — Aminothiazol et thyroxine. Soc. de biologie, séance du 27 oct. 1945, in *P. M.*, n° 45, 10 nov. 1945, p. 610.

Clute et Williams. — Thiouracil dans la préparation opératoire du Basedow. *Sem. des hôp.*, n° 18, p. 504, 14 mai 1945.

Cookson. — Thiouracil dans le goitre. *Sem. des hôp.*, n° 5, févr. 1946, p. 205.

Danowski, Man and Winkler. — Traitement de l'hyperthyroïdie par l'association iode-thiorée à faibles doses et thyroïde desséchée. *The American Jal of Medical Sciences*, nov. 1945; in *P. M.*, n° 3, 1947, p. 33.

Davis and Forbes. — Accidents du thiouracil chez la femme enceinte. *The Lancet*, n° 6380, 8 déc. 1945, p. 7740.

Decourt et Verdier. — Sur l'action de l'aminothiazol dans un cas de cachexie hyperthyroïdienne. Soc. médic. des hôp., séance du 19 oct. 1945, in *P. M.*, n° 44, 3 nov. 1945, p. 598.

Dubois, John et Doyle. — Manifestations consécutives à l'empoisonnement des rats par le naphtyl-ithiourée. *Sem. des hôp.*, n° 23, 21 juin 1946, p. 1116.

Duncan-Leys. — Traitement de l'hyperthyroïdie par la thiourée. *The Lancet*, vol. 248, n° 6346, 14 avr. 1945, p. 461-464.

Fornel. — Action de l'aminothiazol sur l'effet thyréotrope de l'hormone hypophysaire. *Bull. Soc. chim. biol.*, n^{os} 4-6, 1946, p. 390-393.

Gabrilove, Kert and Soffer. — Le thiouracil dans le traitement de l'hyperthyroïdisme. *Annals of Intern. Medicine;* in *P.M.*, n° 33, juill. 1946, p. 479.

Gayral. — Ictère et aggravation des signes d'hyperthyroïdie par l'aminothiazol. Soc. endocrino., 28 nov. 1946, in *P. M.*, n° 6, 1947, p. 67.

Glock. — Méthyl-thiouracil et thiouracil comme produits antithyroïdiens. *British Journ. of Pharmacy and Chimiotherapy*, vol. 1, n° 2, juin 1946, p. 127-134.

Guihenneuc et Chevrel. — Etude anatomo-clinique de goitres opérés après aminothiazol. *Annales endocrino.*, t. VIII, n° 1, 1947, p. 17-23.

Guy-Laroche, Desbordes et Goury-Laffont. — Les nouveaux traitements de la maladie de Basedow. Soc. de méd. de Paris, séance du 26 mai 1945, in *P. M.*, n° 36, 8 sept. 1945.

Guy-Laroche et Goury-Laffont. — Les nouveaux traitements du syndrome basedowien par la thiourée. *P. M.*, n° 16, 21 avr. 1945, p. 205.

Haines and Keating. — Réactions inhabituelles après emploi de thiouracil. *Biological Abstracys*, vol. 19, n° 8, oct. 1945.

Halpert, Cavanaugh et Kletz. — Transformation de la glande thyroïde par le thiouracil. *Sem. des hôp.*, n° 22, 14 juin 1946, p. 1049.

Himsworth and Morgans. — Aminothiazol. Accidents. *The Lancet*, n° 6404, 25 mai 1946, p. 606.

Hoet et Lœderer. — Thiouracil et troubles menstruels. C. R. Soc. endocrino. du 20 avril 1945, in *P. M.*, n° 44, 1946, p. 608

Jeantet. — Influence de l'aminothiazol sur la glande thyroïde. C. R. Soc. endocrino. du 20 avril 1945.

Joliot-Curie, Bovet, Courrier et Coll. — Thyroxine, animothiazol et iode radio-actif. *Progrès médical*, n° 9, 24 mai 1945, p. 160.

— Action de l'aminothiazol sur la synthèse des substances thyroïdiennes. Soc. de biol., *C. R.*, t. CXXXIX, n° 5, 6 mars 1945, p. 278-279.

Larson, Peacock, Keating and Rawson. — Effet du thiouracil sur la fixation de l'iode radio-actif par la thyroïde de poulet. *Laval Médical*, n° 9, nov. 1945, p. 695-696.

Layani, Ashkenazy et Mouzon. — Incidents et accidents imputables à l'aminothiazol. *Journal des praticiens*, n° 27, 30 sept. 1946, p. 218.

— Sur un cas de leucopénie avec neutropénie dû à l'aminothiazol. Soc. méd. des hôp. de Paris, 7 juin 1946, p. 20 à 21.

Lœderer, Van den Broucke, Staesen et Depoorter. — Etude comparée de l'activité des produits antithyroïdiens. *Annales endocrino.*, t. VIII, n° 2, 1947, p. 176-185.

MAHAUX. — Traitement de l'hyperthyroïdie par la thiourée et l'aminothiazol. *A. C. B.*, t. I, fasc. 4, juill. 1946.

— Crises aiguës des hyperthyroïdiens. *Revue belge des sciences médicales*, t. 16, 1945, in *P. M.*, n° 42, 1946, p. 586.

— Crises hypothyroxinémiques dues aux sulfo-dérivés thyréostatiques. *P. M.*, 1946, n° 14, p. 199.

PELLERAT. — Les antithyroïdiens de synthèse. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 oct. 1946.

PERRAULT. — Etat actuel de la chimiothérapie antithyroïdienne par l'aminothiazol. Soc. Méd. des hôp., n° 37, 1945, p. 1071.

— Incidents et accidents de l'aminothiazol. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. hôp. de Paris*, in *P. M.*, n° 25, 1946, p. 366.

PERRAULT et BOVET. — Un antithyroïdien nouveau, l'aminothiazol. Soc. d'endocrino., séance du 25 janv. 1945, in *P. M.*, n° 20, 19 mai 1945, p. 259.

PERRAULT, BOVET, BABLET et FOURNEL. — Bases expérimentales de la thérapeutique des thyréotoxicoses par les A. D. S. *Soc. des hôp.*, n° 37, 1945.

PERRAULT, BOVET, DROGUET et JEANTET. — De l'hygiène industrielle à la thérapeutique. L'exemple de l'aminothiazol. Soc. de médecine et hygiène du travail, séance du 20 nov. 1946.

PERRAULT. — Les régulations thyroxiniques. Maladie de Basedow et iodothérapie. *Sem. des hôp.*, n° 38, 14 oct. 1947.

RAWSON, JANET (W.) and MAC ARTHUR. — Quelle contribution le thiouracil a-t-il apportée à la thérapeutique de la maladie de Basedow ? *New-York State Journ. of Medicine*, in *P. M.*, n° 51, 1946, p. 582.

RICKER and WESCOE. — Pharmacologie des composés antithyroïdiens. *The Am. Journ. of Medical Sciences*, vol. 210, n° 5, nov. 1945, p. 665.

RIVOIRE. — Acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, édit.

SELINGMAN. — Thiouracil : une substance antithyroïdienne. Evaluation de son action sur l'hyperthyroïdisme. *Sem. des hôp.*, n° 19, 21 mai 1946, p. 906.

Sloan and Shore. — Influence métabolique du thiouracil sur la maladie de Basedow. *Laval Medical*, n° 9, nov. 1945, p. 696-697.

Van Winkle and Coll. — Toxicité clinique du thiouracil. *J.A.M.A.*, févr. 1946, p. 343.

Williams, Clute, Anglem and Kenny. — 237 cas de Basedow traités par le thiouracil. *Journ. of Clinical Endocrinology*, n° 2, févr. 1945, p. 61 à 118.

Williams, Warren et Kenney. — Traitement par le thiouracil. Incidents. *Sem. des hôp.*, 1946, n° 20, p. 1409.

Dépôt légal effectué en 1954 (1er trimestre).

26738. — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1953.